

В.Б. Носов<sup>1</sup>, О.В. Новикова<sup>1,2</sup>, Е.А. Ульрих<sup>3</sup>, А.В. Чархифалакян<sup>1</sup>

## Менопаузальная гормонотерапия у онкогинекологических больных

<sup>1</sup>Акционерное Общество «Европейский Медицинский Центр», Москва

<sup>2</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

<sup>3</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Представлен обзор отечественных и зарубежных публикаций по сохраняющей дискусионность онкологической безопасности использования менопаузальной гормонотерапии после лечения рака эндометрия, шейки матки, пограничных и злокачественных опухолей яичников, различных вариантов сарком матки, рака вульвы и влагалища. По мнению авторов обзора, отказ в назначении менопаузальной гормонотерапии пациенткам с онкогинекологическими заболеваниями в анамнезе обычно не обоснован, категория больных, которым заместительная гормонотерапия противопоказана, хорошо описана и упоминается в тексте. В остальных случаях половые гормоны могут применяться для лечения менопаузальных симптомов и улучшения качества жизни пациенток.

**Ключевые слова:** менопаузальная гормонотерапия, онкогинекологические пациенты

*«Увлекающийся практикой без науки — словно кормчий, вступающий на корабль без компаса».*

Леонардо да Винчи

Представьте: у Вас на приеме пациентка 47 лет, жизнь которой стала невыносимой в результате хирургической менопаузы, тяжелых приливов жара до 15-20 раз в сутки, диспареунии и сухости во влагалище, психо-вегетативных нарушений. Назначить эффективное лечение с использованием препаратов менопаузальной гормонотерапии (МГТ) — задача совсем несложная для любого акушера-гинеколога, но... что если овариоэктомия выполнена пациентке по поводу рака эндометрия? или злокачественной опухоли яичников? или в анамнезе саркома матки? За ответом на эти вопросы акушер-гинеколог скорее всего перенаправит женщину к онкогинекологу, представителю хирургической специальности, где половые гормоны традиционно рассматриваются как факторы риска злокачественных опухолей, опыт применения МГТ крайне ограничен

и, в целом, отношение к назначению эстрогенов после лечения гинекологического рака, по крайней мере в нашей стране, пока более чем сдержанное. Вероятнее всего, от онколога пациентка получит ответ, что безопаснее для нее воздержаться от МГТ, но всегда ли такая рекомендация научно обоснована?

Согласно официальной статистике в Российской Федерации злокачественные опухоли половых органов диагностируются ежегодно у более чем 55 000 женщин [1]. Терапевтические подходы включают в себя хирургию, химиотерапию, таргетную терапию, лучевую терапию и комбинации этих методов. У подавляющего большинства женщин, прошедших такое лечение, полностью утрачивается функция яичников — либо из-за их удаления, либо в результате гонадотоксического эффекта химиотерапии или лучевой терапии. Доля женщин пременопаузального возраста составляет 30-40% в структуре онкогинекологической патологии [106] и большинство этих пациенток будут испытывать симптомы менопаузы. Ятрогенная менопауза в онкогинекологии часто характеризуется гораздо более выраженными клиническими проявлениями, чем естественная менопауза, что связано не только с резким падением уровней эстрогенов, но и более молодым возрастом женщин и значимым изменением самовосприятия на фоне проводимой противоопухолевой терапии.

Наиболее эффективным способом лечения менопаузальных симптомов является заместительная гормонотерапия: комбинированная эстроген-гестагенная при наличии у пациентки матки или шейки матки после надвлагалищной ампутации матки или монотерапия эстрогенами, если матка с шейкой были удалены ранее. Доказана эффективность МГТ в лечении приливов, диспареунии, сексуальной дисфункции, бессонницы, а также в снижении риска переломов, связанных с остеопорозом [14, 18, 23, 29, 50, 51, 63, 72, 90]. Тем не менее МГТ не рекомендуется для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза в отсутствии

менопаузальных симптомов (65). Другая сторона вопроса, которая вызывает нередкое расхождение взглядов, — это повышает ли МГТ риски онкологических заболеваний. Из наиболее крупного рандомизированного исследования WHI (Women's Health Initiative, Инициатива во имя здоровья женщин) известно, что частота некоторых онкологических заболеваний снижается в результате применения МГТ. Так, частота рака толстой кишки редуцируется приёмом заместительной гормональной терапии на 30%, поэтому практика назначения МГТ больным, имеющим рак толстой кишки в анамнезе, давно является мировым стандартом [40].

В отношении безопасности МГТ у онкогинекологических больных в ремиссии, а также в процессе противоопухолевого лечения дискуссии продолжают до настоящего времени [15, 40, 51, 80, 105]. В данном обзоре предпринята попытка суммировать опубликованные данные и сделать выводы по возможности применения МГТ после лечения гинекологического рака.

### Рак яичников

Рак яичников является вторым наиболее частым онкогинекологическим заболеванием в развитых странах, и в то же время самой частой причиной смерти среди всех онкогинекологических заболеваний. В РФ рак яичников занимает третье место в структуре гинекологического рака после злокачественных опухолей тела и шейки матки, в частности, в 2015 году было зарегистрировано 14 049 случаев рака яичников [1]. Пятилетняя выживаемость для всех стадий не превышает 45%, а для наиболее частых поздних стадий — 35-40% (15). Среди всех злокачественных новообразований яичников 90% приходится на эпителиальные опухоли, остальные 10% распределяются между герминогенными (5%) и стромальными (5%) опухолями. Средний возраст пациенток на момент установления диагноза эпителиального рака яичников составляет 63 года (40-65 лет), однако нередко это заболевание выявляется и у женщин пременопаузального возраста (79, 93).

Ранее существовала точка зрения, в соответствии с которой высококодифференцированные раки яичников со временем могли становиться умеренно- и низкодифференцированными, приобретая более агрессивное клиническое течение. Патоморфологические и молекулярно-генетические исследования последнего десятилетия указывают на две принципиально отличающихся друг от друга группы заболеваний: это низкодифференцированные раки с характерным набором генетических мутаций (прежде всего, гена p53) и агрессивным клиническим течением, а

также высококодифференцированные карциномы и их предшественники — пограничные опухоли яичников с типичным набором мутаций генов KRAS, BRAF, ERB-B2 и отсутствием мутированного p53 (лишь около 8% высококодифференцированных раков яичника экспрессирует мутированный p53) [87, 101]. По сути, это два разных заболевания, диагностика, лечение и прогноз которых существенно отличаются.

На высококодифференцированные раки и пограничные опухоли яичников приходится 10-15% от всех эпителиальных опухолей яичников, факторы риска их возникновения изучены плохо (44, 81). Принято считать, что самые частые (75%) серозные гистологические варианты рака яичников происходят из поверхностного целомического эпителия яичников или фимбриального отдела маточных труб. Эндометриоидные и светлоклеточные карциномы, вероятно, образуются из овариальных кист или очагов эндометриоза: эндометриоидные опухоли яичников гистологически очень близки к аденокарциноме эндометрия [49, 67, 88].

Полагали, что стероидные гормоны участвуют в развитии рака яичников ввиду выраженной экспрессии в опухолях рецепторов андрогенов и эстрогенов [103]. Однако на сегодняшний день доказательств этого предположения не получено [73, 79].

Прежде, чем перейти к проблеме МГТ, отметим, что в феврале 2017 года Gershenson et al. опубликовали результаты проспективного исследования, включавшего 203 пациентки с высококодифференцированным раком яичников II-IV стадий, получавших антиэстрогенную гормонотерапию после оптимальной циторедукции и платино-содержащей химиотерапии. В качестве гормональной терапии использовали ингибиторы ароматазы в монорежиме у 57.2% пациенток, тамоксифен — у 28.6%, лейпролида ацетат — у 7.1%, остальным назначались комбинации препаратов этих групп. Время наблюдения за пациентками в целом по группам составило 70.8 месяцев. Безрецидивная выживаемость в группе наблюдения оказалась более чем в два раза ниже (26.4 мес.) по сравнению с группой гормональной терапии (64.9 мес.). Общая выживаемость также была выше в группе гормональной терапии, но статистически недостоверно. В подгруппах пациенток без признаков заболевания и с персистирующим заболеванием безрецидивная выживаемость в группе гормонотерапии была достоверно выше, причем более, чем в два раза [41]. Говоря об использовании МГТ, заслуживает внимания, что результаты исследования WHI свидетельствуют об отсутствии повышения риска рака яичников у женщин, принимающих МГТ [107].

С другой стороны, ни одно из проведённых в мире исследований не показало увеличения частоты рецидивов или снижения общей выживаемости больных раком яичников при использовании МГТ после оперативного лечения [13, 31, 37, 47, 99].\*

Guidozzi et al. опубликовали результаты проспективного рандомизированного исследования по изучению влияния МГТ на прогноз пациенток с диагнозом рака яичников. Препараты конъюгированных эстрогенов назначали 59 больным в первые 6-8 недель после операции, лечение продолжалось не менее 48 месяцев. Различий по частоте рецидивов и выживаемости у больных, получавших и не получавших МГТ, получено не было. Авторы сделали вывод о возможности использования эстрогенной заместительной терапии у больных с раком яичников для улучшения качества жизни без существенных побочных эффектов [47].\*

Mascarenhas et al. провели проспективный анализ влияния МГТ на пятилетнюю выживаемость в случае назначения до и после установления диагноза рака или пограничных опухолей яичников. В исследовании приняли участие 649 больных с эпителиальным раком яичников и 150 больных с пограничными опухолями яичников. Вне зависимости от приёма любой формы МГТ до установления диагноза рака яичников отрицательных эффектов на прогноз получено не было. Помимо этого, была отмечена тенденция к улучшению прогноза у больных, принимавших МГТ после установления диагноза серозного или эндометриоидного рака яичников и хирургического лечения. У женщин с пограничными опухолями яичников МГТ не оказывала влияния на выживаемость вне зависимости от времени использования: до установления диагноза или после [66].

Эндометриоидные раки яичников считаются «эстроген-чувствительными» карциномами и, теоретически, стимуляция экзогенными эстрогенами могла бы вызывать пролиферацию остаточных микроочагов опухоли, однако исследование Mascarenhas et al. [66] и ряд других работ показали безопасность применения МГТ при ранних стадиях этих неоплазий, когда остаточной опухоли после операции нет. Дополнительным аргументом является аналогия с доказанной безопасностью применения эстроген-заместительной терапии у пациенток после операций по поводу ранних стадий рака эндометрия без остаточной опухоли (см. ниже с ссылками на публикации [11, 12, 20, 26]).

Результаты недавнего рандомизированного исследования Eeles RA et al свидетельствуют о значительно более высокой общей выживаемости (относительный риск = 0,63) и безреци-

дивной выживаемости у пациенток с ремиссией рака яичников после радикального хирургического лечения и химиотерапии, получавших адъювантную гормонотерапию (АГТ) в течение 5 лет, по сравнению с контрольной группой больных, которым АГТ не назначалась. Длительность наблюдения в среднем составляла 19 лет, пациентки были сопоставимы по возрасту, стадии, функциональному классу и соматическим заболеваниям [30].

Женщины-носители мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 относятся к группе высокого риска по развитию рака яичников и рака молочной железы (РМЖ) [44, 81]. У носителей мутации BCRA1 риск развития рака яичников в зависимости от дизайна исследования может, по некоторым сведениям, достигать 55%, а риск РМЖ — 85% [56]. Ни одно из опубликованных исследований не представило данных об отрицательном эффекте применения МГТ после профилактической двусторонней аднексэктомии [32, 57, 88]. Учитывая молодой возраст пациенток, которым проводится профилактическая аднексэктомия (возможно, и одномоментная гистерэктомия), для ранней профилактики выраженных климактерических нарушений рекомендуется назначение МГТ в день операции. Риски РМЖ при использовании МГТ у этих пациенток не повышаются и не превышают генетически детерминированных.

По данным исследования WHI, в группе комбинированной МГТ риск РМЖ после пятилетнего приема постепенно повышался, в то время как в группе женщин с ранее выполненной гистерэктомией, получавших монотерапию эстрогенами, увеличения риска РМЖ после пятилетнего приема не наблюдали, напротив, отмечался тренд к снижению риска. Эти данные следует обсудить с пациентками-носителями мутаций генов BRCA при планировании профилактической аднексэктомии: одномоментное удаление матки позволит в послеоперационном периоде назначить монотерапию эстрогенами, тем самым, не увеличивая уже существующий повышенный риск РМЖ.

Герминогенные опухоли яичников обычно выявляются у девочек и молодых женщин до 30 лет (108). В большинстве случаев выполняется нерадикальная органосохраняющая операция, которая, в зависимости от стадии, может дополняться платино-содержащей химиотерапией (наиболее часто — ВЕР: блеомицин + цисплатин + этопозид) (16). Адъювантная химиотерапия иногда вызывает транзиторную или необратимую менопаузу (42, 69). Вопрос о назначении МГТ возникает обычно не сразу после операции, а после химиотерапии при возникновении симптомов дефицита эстрогенов. Часто

\* Упомянутые здесь публикации датируются 1991-2003 гг. и не уделено достаточно внимания составу МГТ (прим. ред.)

эти симптомы длятся 6-9 месяцев после окончания химиотерапии, затем восстанавливается менструальная функция, нормализуются показатели ФСГ и эстрадиола (71). В случаях, когда этого не происходит (10-12%), обсуждается назначение комбинированной МГТ. Иммуногистохимические данные указывают на отсутствие экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов клетками дисгерминомы, но, ввиду низкой частоты самой опухоли и еще более редкой ситуации назначения МГТ при этой опухоли, данные о безопасности МГТ при дисгерминомах в литературе не представлены.

В отличие от герминогенных стромальные опухоли яичников, в частности гранулёзо-клеточные, экспрессируют эстрогеновые и прогестероновые рецепторы практически в 100% случаев [97]. Эти опухоли сами продуцируют половые стероиды и нередко проявляются симптомами гиперэстрогении. Органосберегающие операции считаются безопасными у женщин с ранними стадиями заболевания (при условии полного хирургического стадирования); при очевидно распространённом процессе показано проведение гистерэктомии с придатками и хирургическое стадирование. Хотя убедительных данных в пользу безопасности или, напротив, отрицательных эффектов МГТ у больных с гранулёзо-клеточными опухолями не получено, общее представление о патогенезе заболевания диктует отказ от назначения МГТ при гормонально-активных опухолях даже после хирургического лечения и химиотерапии.

### Рак шейки матки

Рак шейки матки в РФ является вторым по частоте среди онкологических заболеваний у женщин после рака тела матки, в 2015 году было зарегистрировано 16710 новых случаев заболевания [1]. Частота цервикальной карциномы зависит от возраста и, по данным мировой статистики, составляет 1,7 на 100 000 в год среди женщин 20-24 лет, в то время как у женщин 45-49 лет эта цифра возрастает до 16,5 [52]. В РФ аналогичные показатели заболеваемости раком шейки матки составили 2,07 на 100 000 в год среди женщин 20-24 лет, и 38,05 на 100 000 в год в возрастной группе 45-49 лет [1].

Среди гистологических вариантов доминирует плоскоклеточный рак (80%), на долю аденокарциномы приходится 15%, на аденосквамозный рак — 5%. Органосохраняющие операции, такие как конизация шейки матки и радикальная трахелэктомия, считаются безопасными и обоснованными у молодых женщин с ранними стадиями карциномы (FIGO IA1-IB1 до 2 сантиметров), однако стандартом лечения является

радикальная гистерэктомия или первичная химиолучевая терапия. При оперативном вмешательстве по поводу плоскоклеточного рака у пременопаузальных женщин сохранение яичников уместно и желательно, так как частота метастазирования плоскоклеточной карциномы в яичники исключительно мала (0,2% при стадии IB и всего лишь 2% при стадии IIB). В случае аденокарциномы шейки матки эти цифры значительно выше (при стадии IB — 4%), что обуславливает необходимость удаления яичников при хирургическом методе лечения [70, 86, 94]. При принятии решения о сохранении яичников обычно выполняется их транспозиция из зоны последующего облучения. Доза радиации 20 Грей обычно приводит к прекращению функции яичников, но вероятность этого зависит от возраста больной и от исходного овариального резерва. Доза 3 Грея вызывает менопаузу у 20-28% женщин, а доза 6 Грей у женщин старше 40 лет практически всегда сопровождается преждевременной менопаузой [8, 100]. При химиолучевом методе облучение проводится как в виде дистанционной терапии, так и брахитерапии, и вызывает стеноз влагалища у 27% пациенток, а полную его окклюзию — у 11% больных. Эти осложнения нередко требуют местного применения эстрогенов в виде вагинальных кремов и свечей [17].

Плоскоклеточная карцинома шейки не является гормонозависимым заболеванием. Более того, МГТ не оказывает влияния на репликацию ВПЧ, некоторые эпидемиологические исследования указывают на защитный эффект МГТ при плоскоклеточной карциноме [34, 39]. Менее категоричны выводы исследований, касающихся аденокарциномы шейки матки. Так, эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что длительное использование комбинированных оральных контрацептивов, особенно среди носителей ВПЧ, связано с повышенной заболеваемостью аденокарциномой шейки матки [9, 89].

Кроме того, исследование типа «случай-контроль», проведённое Lacey et al., показало повышенную частоту выявления аденокарциномы шейки матки у женщин, принимающих эстрогенную заместительную терапию (без прогестерона) с показателем OR = 2,7 [58]. Хотя результатам этого исследования можно противопоставить данные нескольких других авторов (19), представляется логичным при аденокарциноме шейки матки воздержаться от назначения МГТ.

Ploch et al. в проспективном анализе сравнили 80 пациенток, принимающих МГТ, с 40 больными контрольной группы (у всех женщин — рак шейки матки I-II стадии), длительность наблюдения составила 5 лет. Группы не отличались по частоте рецидивов и выживаемости, более того,

в группе женщин, принимающих МГТ, отмечалось не только более высокое качество жизни, но и сокращение числа жалоб со стороны кишечника, влагалища и мочевого пузыря, связанных с проведенной лучевой терапией [76, 88].

При первичной химиолучевой терапии пациентки обычно получают дозу лучевой нагрузки 45-50 Грей, что приводит к абляции эндометрия, однако доказано, что часть эндометрия может сохраняться в интактном виде, поэтому больным с интактной маткой рекомендуется назначать комбинированную МГТ [48, 69, 84]. Использование эстрогенов в форме свечей или крема для вагинального применения не повышает частоту местных или отдаленных рецидивов.

### Рак эндометрия

Рак эндометрия является самым распространенным онкогинекологическим заболеванием в развитых странах [80]. В России в 2015 году диагноз рака эндометрия был установлен у 24422 женщин [1]. Наиболее часто рак эндометрия диагностируется у женщин постменопаузального возраста, но 25% случаев приходится на пременопаузальный возраст, а 5% — на возраст до 40 лет [36]. Как правило, рак тела матки выявляется на ранних стадиях (I-II стадии FIGO), когда прогноз благоприятный и пятилетняя выживаемость превышает 85%, что делает актуальным решение проблемы качества жизни для большинства пациенток.

Лечение рака эндометрия заключается в хирургическом удалении матки и обязательном удалении придатков, так как частота метастатического поражения яичников, а также синхронных первичных опухолей яичников по некоторым данным может достигать 25% [102]. Лучевая терапия, химиолучевая терапия, системная химиотерапия используются после операции в зависимости от стадии и наличия патоморфологических факторов риска, а также в случаях, когда оперативное лечение противопоказано.

Выделяют два патогенетических типа рак эндометрия. На первый тип приходится около 90% всех случаев рака эндометрия, эти опухоли эстроген-зависимые, экспрессируют рецепторы эстрогенов и прогестерона, гистологически обычно представлены эндометриоидной формой высокой и умеренной степени дифференцировки. Этиологические факторы рака эндометрия первого типа хорошо известны: ожирение, хроническая ановуляция, сахарный диабет, артериальная гипертензия. Второй патогенетический тип обычно встречается у женщин постменопаузального возраста, средний возраст в среднем на 10 лет больше, чем при первом типе. Опухоли представлены серозной, светлоклеточной или недифференцированной

аденокарциномой и, как правило, не экспрессируют эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Этот тип характеризуется более агрессивным клиническим течением, а также имплантационным и гематогенным распространением, помимо типичного лимфогенного [28].

Учитывая экспрессию в ткани опухоли эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, назначение эстрогенов в качестве МГТ после хирургического этапа лечения интуитивно кажется небезопасным. Тем не менее, доказательств негативного влияния МГТ на безрецидивную и общую выживаемость пациенток с раком эндометрия не получено [13, 45, 104].\*\*

Ни одно из многочисленных клинических исследований не доказало отрицательного влияния МГТ на выживаемость пациенток с ранними стадиями, излеченных только хирургически без адьювантной терапии. Более того, в ряде работ было показано, что назначение МГТ после хирургического лечения, напротив, повышало выживаемость этой группы больных [11, 12, 20, 26].<sup>3</sup> Важно подчеркнуть, что понятие «ранние стадии» вытекает из данных хирургического стадирования, которое подразумевает не только пангистерэктомию, но и регионарную лимфаденэктомию. Без информации о состоянии лимфатических узлов определение стадии является приблизительным и не точным [26].\*\*

В ретроспективном исследовании Creasman et al пациентки с I стадией РЭ принимали МГТ перорально, вагинально или в комбинации. По сравнению с контрольной группой не принимавших МГТ, в группе МГТ частота рецидивов оказалась достоверно ниже (2% против 15%), а общая и безрецидивная выживаемость достоверно выше [26].\*\*

Lee et al. [59] не наблюдали рецидивов в группе больных раком эндометрия, получавших МГТ после хирургического лечения с полным стадированием, в то время как в группе контроля без МГТ документировано 8 рецидивов (8%). Критика данного исследования касается различий между группами по возрасту пациенток: средний возраст в контрольной группе был выше, что само по себе является фактором риска прогрессирования рака эндометрия [39, 55].

Suriano et al. [92] опубликовали сравнительное исследование, где 75 пациенток с аденокарциномой эндометрия I-III стадий принимали МГТ. При средней продолжительности использования МГТ 83 месяца частота рецидивов составила 1%, в контрольной группе без МГТ — 14%. Показатели безрецидивной и общей выживаемости в группе МГТ также были достоверно выше.

\*\* Упомянутые публикации в своем большинстве датируются 1986-1995 гг.; лишь одна публикация [12] от 2006 г. Состав МГТ в тексте практически не обсуждается (прим. ред.)

На сегодняшний день в мире проведены два проспективных исследования по данному вопросу. Auhan et al. [10] сравнили 50 больных, получавших МГТ после лечения I-II стадии аденокарциномы эндометрия, с аналогичными больными контрольной группы без МГТ. Комбинированная МГТ назначалась в первые 4-8 недель после операции. При среднем времени наблюдения 49.1 мес. в группе МГТ рецидивов не было, в контрольной группе — один рецидив. Barakat et al. выполнили рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, включавшее 1236 пациенток с ранними стадиями рака эндометрия (Gynecologic Oncology Group, GOG), длительность наблюдения составила в среднем 35,7 мес., использовали монотерапию эстрогенами. После публикации данных WHI [80] относительно повышения риска рака молочной железы в результате длительного приема МГТ набор пациенток в исследование GOG после 2002 года прекратился из-за опасений женщин. Тем не менее, анализ данных, накопленных до 2002 года, не выявил достоверных различий по количеству рецидивов в каждой из групп [12, 69].

Время начала МГТ после операции или после окончания адьювантной терапии остается предметом дискуссий. Некоторые эксперты рекомендуют начинать прием МГТ не раньше, чем через 2 года ремиссии, когда риск рецидива значительно снижается. В то же время во всех проведенных исследованиях МГТ начинали существенно раньше (4-8 недель после операции), и при этом частота рецидивов не повышалась [10]. Исходя из этих данных следует считать возможным раннее назначение МГТ.

Серозные аденокарциномы эндометрия имеют биологическое сходство с серозными карциномами яичников, при которых МГТ не противопоказана, однако данные о безопасности применения МГТ у пациенток с серозным раком матки в литературе пока отсутствуют.

### Саркома матки

Саркомы матки — мезенхимальные (неэпителиальные) злокачественные опухоли, на долю которых приходится 5% от всех злокачественных новообразований матки. Саркомы матки, происходящие из гладкомышечной ткани миометрия, обозначаются как лейомиосаркомы. Саркомы, происходящие из стромальных элементов эндометрия, а не из желез, называются стромальными. Ранее принятое деление стромальных сарком на низко-агрессивные (low grade) и высоко-агрессивные (high grade) теперь заменено на эндометриальные стромальные саркомы (low grade по старой классификации) и недиф-

ференцированные саркомы матки (high grade по старой классификации).

На долю эндометриальных стромальных сарком приходится лишь 0,2% от всех онкогинекологических опухолей и обычно они диагностируются у женщин пре- и перименопаузального возраста. Предоперационная диагностика затруднительна, так как элементы опухоли в полости матки часто не присутствуют и не выявляются при аспирации или выскабливании эндометрия. Эти опухоли практически всегда экспрессируют рецепторы эстрогенов и прогестерона, в следствие чего являются эстроген-зависимыми. «Золотым стандартом» лечения стромальных сарком является пангистерэктомия при ограниченности процесса маткой, а также регионарная лимфаденэктомия ввиду поражения лимфоузлов в 10% случаев [22]. Сохранение яичников считается допустимым у молодых женщин с ранними стадиями при условии полного стадирования, так как это не оказывало влияния (по представленным данным) на общую и безрецидивную выживаемость [7, 60, 76].

Обсуждается послеоперационная терапия ингибиторами ароматазы, прогестинами или агонистами ГнРГ [78]. Небольшие серии клинических наблюдений указывают на отрицательные эффекты МГТ в отношении прогноза эндометриальных стромальных сарком [74, 91]. МГТ после хирургического лечения эндометриальных стромальных сарком противопоказана [21, 24, 35, 46, 74, 78].

Недифференцированная эндометриальная саркома вне зависимости от стадии считается исключительно агрессивной, часто сочетается с отдаленным метастазированием. После радикального хирургического лечения (пангистерэктомия и циторедукция) обычно проводится адьювантная химиотерапия, несмотря на которую безрецидивная и общая выживаемость оцениваются в одном из исследований всего как 7.3 и 11.8 мес. соответственно [95]. Учитывая такое агрессивное течение заболевания, МГТ в данной ситуации не рекомендована. Карциносаркома ранее относилась к бифазным опухолям [эпителиальным (карцинома) и стромальным (саркома)]. После недавнего пересмотра входит в подтип недифференцированных аденокарцином эндометрия с саркоматоидным типом строения, которые в силу потери рецепторов эстрогенов в исключительно редких случаях являются гормонозависимыми [15, 54, 96]. Тем не менее, клинических данных о безопасности МГТ у больных с карциносаркомами пока не получено.

Лейомиосаркомы экспрессируют эстрогеновые и прогестероновые рецепторы в 40-70% случаев, но клиническая значимость этой экс-

прессии не ясна. В случаях, когда у пременопаузальных женщин выполняется гистерэктомия с сохранением яичников по поводу миомы матки, а послеоперационный диагноз звучит, как лейомиосаркома, повторная операция для удаления яичников не требуется, поскольку онкологический прогноз аднексэктомия не меняет [43, 53]. В опубликованных клинических наблюдениях МГТ не оказывала отрицательного эффекта на частоту рецидивов или выживаемость больных [88, 99], но данных пока недостаточно, чтобы рекомендовать МГТ после хирургического лечения лейомиосаркомы матки.

### Рак вульвы

На рак вульвы приходится 5% всех онкогинекологических заболеваний [14]. Чаще всего он встречается у женщин постменопаузального возраста (средний возраст — 65 лет), но в последнее десятилетие наблюдается рост заболеваемости и у молодых пациенток, что связывают с персистирующей ВПЧ-инфекцией [68, 69]. Самой частой гистологической формой опухоли является плоскоклеточная карцинома (90%), которая не относится к эстроген-чувствительным новообразованиям. Другие формы (аденокарцинома вульвы, аденокарцинома бартолиновой железы, аденокарцинома на фоне болезни Педжета) встречаются редко. МГТ (в форме местной или системной терапии) становится актуальной у пре- и перименопаузальных женщин, прошедших лучевую терапию на таз и радикальные хирургические вмешательства. Эпидемиологические данные отрицают связь эстрогенной терапии с прогрессированием какого-либо из плоскоклеточных новообразований вульвы [64, 73, 85], в связи с чем назначение больным МГТ местно или системно не противопоказано.

### Рак влагалища

Рак влагалища является редким онкогинекологическим процессом, на него приходится всего лишь 0,3% [37, 52]. На первом месте по частоте находится плоскоклеточная гистологическая форма, на втором — аденокарцинома. Плоскоклеточный рак практически всегда наблюдается у женщин постменопаузального возраста, его частота возрастает с увеличением возраста. Основным этиологическим фактором является ВПЧ инфекция, возникновение плоскоклеточной карциномы влагалища вследствие предшествующей лучевой терапии считается казуистикой. Общепринято, что плоскоклеточный рак влагалища не является гормонально-чувствительным, данных об отрицательном влиянии МГТ на течение заболевания не получено. Аденокарцино-

ма оказывается доминирующей гистологической формой в случаях, когда рак влагалища диагностируется у женщин моложе 20 лет [27]. Данные о безопасности МГТ у женщин с этим гистологическим подтипом на сегодняшний день в литературе отсутствуют [82].

### Российский опыт применения МГТ у онкогинекологических больных

В нашей стране первые препараты для МГТ появились в середине 90-х годов, что послужило стимулом к интенсивному развитию нового направления в гинекологической эндокринологии, связанного с изучением эффектов МГТ в отношении климактерических расстройств, урогенитальных нарушений, влияния на сердечно-сосудистую систему, остеопороз и др. (2).

Отечественный опыт применения МГТ у больных раком шейки матки относится к концу 90-х годов, когда А.Ф. Урманчеевой с соавт. инициировано и в дальнейшем опубликовано в 2000 году исследование, посвященное этой проблеме. Результаты, основанные на данных 59 больных плоскоклеточным РШМ I, II, III стадий в различные сроки после хирургического/комбинированного лечения (операция±облучение), продемонстрировали эффективность и безопасность МГТ для этой категории пациенток. Ни у одной больной за время проведения МГТ (6 мес.) и далее в течение последующих 12 месяцев рецидива заболевания не отмечено [4, 5].

В исследовании, проведенном Е.А. Ульрих с соавт. в 2004 году и обобщенном в 2009 году, продемонстрирована возможность использования заместительной МГТ среди больных раком тела матки I стадии после радикального хирургического (экстирпации матки с придатками ± тазовая лимфаденэктомия) или комбинированного лечения, находящихся в состоянии клинической ремиссии. Пятьдесят пациенток получали МГТ комбинированными препаратами. На фоне терапии от 6 до 18 мес. и в течение последующего периода наблюдения (до 3-х лет) не отмечено ни одного случая рецидива рака эндометрия [3, 6].

За последние годы в нашей стране новых работ по применению МГТ у онкогинекологических больных, к сожалению, не опубликовано, и метод МГТ до настоящего времени так и не стал стандартным компонентом реабилитации после противоопухолевого лечения.

В табл. 1 мы обобщили мнения экспертов, проводивших исследования, по безопасности применения МГТ после лечения злокачественных опухолей женских половых органов различных локализаций, гистологических вариантов и распространенности опухолевого процесса.

**Таблица 1. Оценка безопасности менопаузальной заместительной гормональной терапии у больных с онкогинекологическими заболеваниями**

ЛОКАЛИЗАЦИЯ	ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ФОРМА ОПУХОЛИ	БЕЗОПАСНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ МГТ	АВТОРЫ, ГОД ПУБЛИКАЦИИ
Рак шейки матки	Плоскоклеточная карцинома	безопасно вне зависимости от стадии	Ferenczy et al. (1997) Parazzini et al. (1997) Урманчеева А.Ф. (2001)
	Аденокарцинома	относительно противопоказана	Ploch et al. (1987) Lacey et al. (2000)
Рак эндометрия	Эндометриоидная аденокарцинома Ранние стадии Оптимальная операция	относительно безопасно	Creasman et al. (1986) Byrant (1990) Baker (1990) Lee et al. (1990) Chapman et al. (1996)
	Эндометриоидная аденокарцинома Поздние стадии, Стадирование не проводилось	противопоказана	Suriano et al. (2001) Ayhan et al. (2006) Barakat et al. (2006) Ульрих Е.А. (2009)
	Серозная аденокарцинома	относительно безопасно (вне зависимости от стадии)	Ursic-Vrscaj (1999) Tavassoli et al. (2003) Karabakhtsian et al. (2002)
Саркома матки	Лейомиосаркома	относительно безопасно (вне зависимости от стадии)	Reich et al. (2007) Pink et al (2006) Spano et al (2003)
	Стромальная саркома	противопоказана	Eeles et al. (2015) Guidozzi et al. (1999) Bebar et al. (2000) Ursic-Vrscaj et al. (2001) Mascarenhas et al. (2006)
Рак яичников	Серозная аденокарцинома	относительно безопасно (вне зависимости от стадии)	Mascarenhas et al. (2006)
	Эндометриоидная аденокарцинома	недостаточно данных о безопасности	
Рак вульвы	Плоскоклеточная карцинома	безопасно вне зависимости от стадии	Madsen et al. (2008) Sherman et al. (1994) Persson et al. (1996)
Рак влагалища	Плоскоклеточная карцинома	безопасно вне зависимости от стадии	Creasman et al. (1998) Melnick et al. (1987) Schindler (2002)
	Аденокарцинома	относительно противопоказана	

### Обсуждение

Безопасность применения МГТ у больных с онкогинекологическими заболеваниями остается темой для дискуссий, поскольку далеко не все положения убедительно доказаны. Основываясь на знаниях о биологическом поведении опухолей и опубликованных клинических данных, плоскоклеточный рак шейки матки, вульвы и влагалища, а также серозный рак яичников являются эстроген-независимыми новообразованиями. Эстрогенная терапия может совершенно безопасно назначаться этим женщинам при отсутствии других противопоказаний и наличии климактерических симптомов. Время начала МГТ не лимитировано и может составлять всего 4-8 недель после операции.

Более тщательный анализ факторов риска и возможных противопоказаний требуется при эндометриоидных аденокарциномах эндометрия, а также саркомах матки [88]. МГТ не противопоказана при ранних стадиях рака тела матки первого патогенетического типа, в случаях, когда не требуется адъювантная терапии после операции. У больных с очевидной остаточной опухолью при поздних стадиях эндометриоидного рака яичника или же латентной при нестадированном раке эндометрия и при его поздних стадиях МГТ не считается безопасной и назначаться не должна.

Среди различных вариантов сарком матки лейомиосаркома I стадии после пангистерэктомии не является противопоказанием к МГТ; в случаях стромальных сарком, экспрессирующих рецепторы эстрогенов и прогестерона, решение относительно МГТ отрицательное.

Аналогично обстоит ситуация и со стромальными опухолями яичников (гранулезно-клеточными опухолями) — ЗГТ при них противопоказана. Герминогенные опухоли яичников, как правило, оперируют в органосохраняющем объеме, частота стойкой менопаузы даже после назначения адъювантной химиотерапии не превышает 10-12%, поэтому вопрос об использовании МГТ у таких пациенток обычно не актуален.

Следует особо сказать о существовании приемлемых для больных негормональных альтернатив МГТ. Так, для профилактики и лечения остеопороза применение препаратов группы бисфосфонатов обеспечивает практически эквивалентное эстрогенам действие в отношении сохранения костной массы [83]. Другой не менее эффективной альтернативой являются ралоксифен (периферический специфичный ингибитор эстрогеновых рецепторов) [33], а также деносумаб (моноклональные антитела). Для лечения приливов и симптомов вегетативной дисфункции могут успешно использоваться препараты селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [61, 62], которые более известны как



антидепрессанты. Более половины женщин, применяющих препараты этой группы для лечения симптомов менопаузы, испытывают значительное облегчение с полным или частичным эффектом, что отражается на показателях качества жизни.

Таким образом, отказ в назначении МГТ пациенткам с рядом онкогинекологических заболеваний в анамнезе нередко не обоснован, категория больных, которым МГТ противопоказана, хорошо описана и упоминается в тексте. В остальных случаях заместительная гормональная терапия должна применяться для лечения менопаузальных симптомов, а также профилактики остеопороза при наличии климактерического синдрома. Следует подчеркнуть, что МГТ у онкогинекологических больных используется не по жизненным показаниям, а для улучшения качества жизни. В арсенале гинекологов имеются эффективные негормональные альтернативы для профилактики и лечения остеопороза, а также менопаузальных симптомов, поэтому в немногочисленных сомнительных ситуациях (аденокарцинома шейки матки, поздние стадии эндометриоидных аденокарцином яичников и тела матки) от МГТ разумнее отказаться в пользу указанных выше альтернатив. Дальнейшее изучение и понимание роли половых гормонов в патогенезе злокачественных опухолей женских половых органов, накопление клинических данных и проведение новых исследований возможно в будущем изменят наши взгляды на ограничения в использовании МГТ после лечения рака, однако на сегодняшний день применение МГТ у большинства онкогинекологических больных, по мнению авторов настоящей статьи, возможно, безопасно и оправдано.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). — М., 2016. — 250 с.
- Сметник В.П. Медицина климактерия. — М., 2006. — 847 с.
- Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф. Онкологические аспекты заместительной менопаузальной гормональной терапии // *Практ онкол.* — 2009. — Т. 10. — № 2. — С. 76–83.
- Урманчеева А.Ф. Бурнина М.М., Ульрих Е.А. Онкологические проблемы заместительной менопаузальной гормонотерапии / *Лекции по фундаментальной и клинической онкологии* / под ред. В.М. Моисеенко, А.Ф. Урманчеевой, К.П. Хансона. — Санкт-Петербург: Издательство Н-Л, 2004. — 704 с.
- Урманчеева А.Ф., Бурнина М.М. Заместительная гормонотерапия и злокачественные опухоли // *Журн. акуш. и жен. бол.* — 2000. — Т. XLIX. — № 1. — С. 58–62.
- Урманчеева А.Ф., Михайлюк Г.И., Ульрих Е.А. Заместительная гормональная терапия в реабилитации больных раком эндометрия после радикального лечения // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2004. — Т. LIII. — № 4. — С. 53–58.
- Amant F., De Knijf A., Van Calster B. et al. Clinical study investigating the role of lymphadenectomy, surgical castration, and adjuvant hormonal treatment in endometrial stromal sarcoma // *Br. J. Cancer.* — 2007. — Vol. 97. — P. 1194–1199.
- Ash P. The influence of radiation on fertility in man // *Br. J. Radiol.* — 1980. — Vol. 53. — P. 271–278.
- Auborn K.J., Woodworth C., DiPaolo J.A., Bradlow H.L. The interaction between HPV infection and estrogen metabolism in cervical carcinogenesis // *Int. J. Cancer.* — 1991. — Vol. 49. — P. 867–869.
- Ayhan A., Taskiran C., Simsek S., Sever A. Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2006. — Vol. 16. — P. 805–808.
- Baker D.D. Estrogen replacement therapy in patient with previous endometrial carcinoma // *Compr. Ther.* — 1990. — Vol. 16. — P. 28–35.
- Barakat R.R., Brundy B.N., Spirtos N.M., Bell J. Mannel R.S. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II Endometrial cancer: a Gynaecologic Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24. — P. 587–592.
- Bebar S., Ursic-Vrscaj M. Hormone replacement therapy after epithelial ovarian cancer treatment // *Eur. J. Gynecol. Oncol.* — 2000. — Vol. 21. — P. 192–196.
- Benshushan A., Rojansky N., Chaviv M. et al. Climacteric symptoms in women undergoing risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy // *Climacteric.* — 2009. — Vol. 25. — P. 1–6.
- Biglia N., Gadducci A., Ponzzone R., Roagna R., Sismondi P. Hormone replacement therapy in cancer survivors // *Maturitas.* — 2004. — Vol. 48. — № 4. — P. 333–346.
- Billmire D., Vinocur C., Rescorla F. et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study // *J. Pediatr. Surg.* — 2004. — Vol. 39. — P. 424–429.
- Brand A.H., Bull C.A., Cakir B. Vaginal stenosis in patients treated with radiotherapy for carcinoma of the cervix // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2006. — Vol. 16. — P. 288–293.
- Brunner R.L., Gass M., Aragaki A. et al. Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from Women's Health Initiative. Randomized clinical trial // *Arch. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 165. — P. 1976–1986.
- Burger C.W., van Leeuwen F.E., Scheele F., Kenemans P. Hormone replacement therapy in women treated for gynaecological malignancy // *Maturitas.* — 1999. — Vol. 32. — P. 69–76.
- Byrant G.W. Administration of estrogens to patients with a previous diagnosis of endometrial adenocarcinoma // *South Med. J.* — 1990. — Vol. 83. — P. 725–726.
- Casali P.G., Blay J.Y. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* — 2010. — Vol. 21. — P. 198–203.
- Chan J.K., Kawar N.M., Shin J.Y. et al. Endometrial stromal sarcoma: A population-based analysis // *Br. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 99. — P. 1210–1215.
- Cochrane Database Syst Rev, 2009. — CD004143.

24. Controversial issues in climacteric medicine II: hormone replacement therapy and cancer—position paper. In: International Menopause Society Expert Workshop, 2001.
25. Coughlin S.S., Giustozzi A., Smith S.J., Lee N.C. A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer // *J. Clin. Epidemiol.* — 2000. — Vol. 53. — P. 367–375.
26. Creasman W.T., Henderson D., Hinshaw W., Clarke-Pearson D.L. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer // *Obstet. Gynecol.* — 1986. — Vol. 67. — P. 326–330.
27. Creasman W.T., Phillips J.L., Menck H.R. The National Cancer Data Base report on cancer of the vagina. *Cancer* 1998; 83: 1033–40.
28. DiSaia P.J., Creasman W.T. *Clinical gynaecologic oncology*. 7th ed. Philadelphia: Mosby; 2007.
29. Ditkoff E.C., Crary W.G., Cristo M., Lobo R.A. Estrogen improves psychological function in asymptomatic postmenopausal women // *Obstet. Gynecol.* — 1991. — Vol. 78. — P. 991–995.
30. Eeles R.A., Morden J.P., Gore M. et al. Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: Results of the AHT randomized trial // *J. Clin. Oncol.* — 2015. — Vol. 33(35). — P. 4138–4144.
31. Eeles R.A., Tan S., Wiltshaw E. et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer // *BMJ.* — 1991. — Vol. 302. — P. 259–262.
32. Eltabbakh G.H., Piver M.S., Hempling R.E. et al. Estrogen replacement therapy following oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* — 1997. — Vol. 66. — P. 103–107.
33. Ettinger B., Black D., Mitlak B.H. et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene // *JAMA.* — 1999. — Vol. 282. — P. 637–645.
34. Ferenczy A., Gelfand M.M., Franco E., Mansour N. Human papillomavirus infection in postmenopausal women with and without hormone therapy // *Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 90. — P. 7–11.
35. Gadducci A., Cosio S., Romanini A. et al. The management of patients with uterine sarcoma: A debated clinical challenge // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2008. — Vol. 65. — P. 129–142.
36. Gallup D.G., Stock R.J. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger // *Obstet. Gynecol.* — 1984. — Vol. 64. — P. 417–420.
37. Gambacciani M., Monteleone P., Sacco A., Genazzani A.R. Hormone replacement therapy and endometrial, ovarian and colorectal cancer // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 17(1). — P. 139–147.
38. Garg P.P., Kerlikowske K., Subak L., Grady D. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 92. — P. 472–479.
39. Garrett A., Quinn M.A. Hormonal therapies and gynaecological cancers // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 22(2). — P. 407–421.
40. Genazzani A.R., Gadducci A., Gambacciani M. Controversial issues in climacteric medicine. II. Hormone replacement therapy and cancer // *International Menopause Society Expert Workshop Climacteric.* — 2001. — Vol. 4. — P. 181–193.
41. Gershenson D.M., Bodurka D.C., Coleman R.L. et al. Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum // *J. Clin. Oncol.* — 2017. — JCO2016710632. — doi: 10.1200/JCO.2016.71.0632.
42. Gershenson D.M., Miller A.M., Champion V.L. et al. Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a Gynecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 2792–2797.
43. Goff B.A., Rice L.W., Fleischhacker D. et al. Uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma: lymph node metastases and sites of recurrence // *Gynecol. Oncol.* — 1993. — Vol. 50. — P. 105.
44. Gotlieb W.H., Chetrit A., Menczer J. et al. Demographic and genetic characteristics of patients with borderline ovarian tumors as compared to early stage invasive ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2005. — Vol. 97. — P. 780–783.
45. Grady D., Gebrestsadik T., Kerlikowske K., Ernstr V., Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 85. — P. 304–313.
46. Grimer R., Judson I., Peake D. et al. Guidelines for the management of soft tissue sarcomas // *Sarcoma.* — 2010. — Vol. 2010. — P. 506182.
47. Guidozzi F., Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: a randomised control trial // *Cancer.* 1999. — Vol. 86. — P. 1013–1018.
48. Habeshaw T., Pinion S.B. The incidence of persistent functioning endometrial tissue following successful radiotherapy for cervical carcinoma // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 1992. — Vol. 2. — P. 332–335.
49. Heaps J.M., Nieberg R.K., Berek J.S. Malignant neoplasms arising in endometriosis // *Obstet. Gynecol.* — 1990. — Vol. 75. — P. 1023–1028.
50. Hlatky M.A., Boothroyd D., Vittinghoff E. et al. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial // *JAMA.* — 2002. — Vol. 287. — P. 591–597.
51. Ibeanu O., Modesitt S.C., Ducie J. et al. Hormone replacement therapy in gynecologic cancer survivors: Why not? // *Gynecol. Oncol.* — 2011.
52. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. *Cancer Statistics* // *CA Cancer J. Clin.* — 2009. — Vol. 59. — P. 225–249.
53. Kapp D.S., Shin J.Y., Chan J.K. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy // *Cancer.* — 2008. — Vol. 112. — P. 820.
54. Karabakhtsian R., Heller D.S., Singhal P., Sama J. Malignant mixed mesodermal tumor in a young woman with polycystic ovary syndrome. A case report // *J. Reprod. Med.* — 2002. — Vol. 47. — P. 946–948.
55. Keys H.M., Roberts J.A., Brunetto V.L. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 92(3). — P. 744–751.
56. King M.C., Marks J.H., Mandell J.B. New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2 // *Science.* — 2003. — Vol. 302(5645). — P. 643–646.
57. Kotsopoulos J., Lubinski J., Neuhausen S.L. et al. Hormone replacement therapy and the risk of ovarian cancer

- in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 100. — P. 83–88.
58. Lacey J.V., Brinton L.A., Barnes W.A. et al. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix // *Gynecol. Oncol.* — 2000. — Vol. 77. — P. 149–154.
  59. Lee R.B., Burke T.W., Park R.C. Estrogen replacement therapy following treatment for stage 1 endometrial carcinoma // *Gynecol. Oncol.* — 1990. — Vol. 36. — P. 189–191.
  60. Li A.J., Giuntoli R.L., Drake R. et al. Ovarian preservation in stage I low-grade endometrial stromal sarcomas // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 106. — P. 1304–1308.
  61. Loprinzi C.L., Kugler J.W., Sloan J.A. et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356. — P. 2059–2063.
  62. Loprinzi C.L., Sloan J.A., Perez E.A. et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 1578–1583.
  63. MacLennan A.H., Lester S., Moore V. Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flashes: a systematic review // *Climacteric.* — 2001. — Vol. 4. — P. 58–74.
  64. Madsen B.S., Jensen H.L., Van den Brule A.J., Wohlfahrt J., Frisch M. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina—population-based case-control study in Denmark // *Int. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 122. — P. 2827–2834.
  65. Manson J.E., Chlebowski R.T., Stefanick M.L. et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials // *JAMA.* — 2013. — Vol. 310 (13). — P. 1353–1368.
  66. Mascarenhas C., Lambe M., Bellocco R. et al. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival // *Int. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 119. — P. 2907–2915.
  67. McMeekin D.S., Burger R.A., Manetta A. et al. Endometrioid adenocarcinoma of the ovary and its relationship to endometriosis // *Gynecol. Oncol.* — 1995. — Vol. 59. — P. 81–86.
  68. Messing M.J., Gallup D.G. Carcinoma of vulva in young women // *Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 86. — P. 51–54.
  69. Michaelson-Cohen R., Beller U. Managing menopausal symptoms after gynecological cancer // *Curr. Opin. Oncol.* — 2009. — Vol. 21(5). — P. 407–411.
  70. Natsume N., Aoki Y., Kase H. et al. Ovarian metastasis in stage 1 B and 11 cervical adenocarcinoma // *Gynecol. Oncol.* — 1999. — Vol. 74. — P. 255–258.
  71. Odunsi K., Pejovic T. *Gynecologic Cancers: A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management* // Demos Medical Publishing. — 2013. — Vol. 165. — P. 167.
  72. Parker H., Broder M.S., Chang E. et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurse's health study // *Obstet. Gynecol.* — 2009. — Vol. 113. — P. 1027–1037.
  73. Persson I., Yuen J., Bergkvist L., Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy—long term follow-up of a Swedish cohort // *Int. J. Cancer.* — 1996. — Vol. 67. — P. 327–332.
  74. Pink D., Lindner T., Mrozek A. et al. Harm or benefit of hormone replacement in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: Single centre experience with 10 cases and review of literature // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 464–469.
  75. Ploch E. Hormone replacement therapy in patients after cervical cancer treatment // *Gynecol. Oncol.* — 1987. — Vol. 26. — P. 169–177.
  76. Puliyaath G., Nair M.K. Endometrial stromal sarcoma: A review of the literature // *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.* — 2012. — Vol. 33(1). — P. 1–6.
  77. Reich O., Regauer S. Estrogen replacement therapy and tamoxifen are contraindicated in patients with endometrial stromal sarcoma // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 102. — P. 413–414.
  78. Reich O., Regauer S. Hormonal therapy of endometrial stromal sarcoma // *Curr. Opin. Oncol.* — 2007. — Vol. 19. — P. 347–352.
  79. Reis LAG, Melbert D., Krapcho M. et al. editors. *SEER Cancer statistics Review, 1975–2005.* — Bethesda, MD: NCI; 2008.
  80. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al. Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and Benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women // *JAMA.* — 2002. — Vol. 288. — P. 321–333.
  81. Russell P., Kurman R.J. editors. *Surface epithelial-stromal tumors of the ovary. Blaustein's pathology of the female genital tract.* — New York: Springer Verlag, 1994. — 705 p.
  82. Schindler A.E.: Hormone replacement therapy in women after genital cancer // *Maturitas.* — 2002. — Vol. 41 (suppl 1). — P. 105–111.
  83. Sharpe M., Noble S., Spencer C.M. Alendronate: an update of its use in osteoporosis // *Drugs.* — 2001. — Vol. 61(7). — P. 99–1039.
  84. Sheehan J.F., Schmitz H.E., Towne J. Changes in the uterus after eradication of endometrial adenocarcinoma by radiotherapy // *Arch. Pathol.* — 1943. — Vol. 39. — P. 237–245.
  85. Sherman K.J., Daling J.R., McKnight B., Chu J. Hormonal factors in vulval cancer. A case-control study // *J. Reprod. Med.* — 1994. — Vol. 39. — P. 857–861.
  86. Shimada M., Kigawa J., Nishimura R. et al. Ovarian metastasis in cancer of the uterine cervix // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 234–237.
  87. Singer G., Stohr R., Cope L. et al. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation // *Am J. Surg. Pathol.* — 2005. — Vol. 29. — P. 218–224.
  88. Singh P., Oehler M.K. Hormone replacement after gynaecological cancer // *Maturitas.* — 2010. — Vol. 65(3). — P. 190–197.
  89. Smith J.S., Green J., Berrington de Gonzalez A. et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 1159–1167.
  90. Soares C.N., Almeida O.P., Joffe H., Cohen L.S. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double blind, randomised, placebo-controlled trial // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 58. — P. 529–534.

91. Spano J.P., Soria J.C., Kambouchner M. et al. Long-term survival of patients given hormone therapy for metastatic endometrial stromal sarcoma // *Case Report. Med. Oncol.* — 2003. — Vol. 20. — P. 87–93.
92. Suriano K.A., McHale M., McLaren C.E., Li K.T. et al. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study // *Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 97. — P. 555–560.
93. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER (Stat Database: Incidence-Seer 9 Regs Public use, Nov 2007 Sub (1973–2005)) — Linked to county attributes — Total US, 1969–2005 counties. Bethesda, MD: National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch; 2008.
94. Tabata M., Ichnoe K., Sakuragi N. et al. Incidence of ovarian metastasis in patients with cancer of uterine cervix // *Gynecol. Oncol.* — 1987. — Vol. 28. — P. 255–261.
95. Tanner E.J., Garg K., Leitao M.M. et al. High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes // *Gynecol. Oncol.* — 2012. — Vol. 127(1). — P. 27–31.
96. Tavassoli F.A., Devilee P. Tumors of the Breast and Female Genital Tract. Pathology and Genetics. World Health Organization Classification of Tumors. Lyon: IARC, 2003.
97. Teufel G., Geyer H. et al. Estrogen and Progesterone receptors in malignant ovarian neoplasms // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* — 1983. — Vol. 43(12). — P. 732–740.
98. Ursic-Vrscaj M., Bebar S., Zakelj M.P. Hormone replacement therapy after invasive ovarian cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival // *Menopause.* — 2001. — Vol. 8. — P. 70–75.
99. Ursic-Vrscaj M. Hormone replacement therapy after uterine leiomyosarcoma treatment. Case reports // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* — 1999. — Vol. 20. — P. 379–382.
100. Van Eijkeren M.A., Van Der Wijk I., El Sharouni S.Y., Heintz A.P. Benefits and side effects of lateral ovarian transposition (LOT) performed during radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for early stage cervical cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 1999. — Vol. 9. — P. 396–400.
101. Vang R., Shih L.M., Kurman R.J. Ovarian low-grade and high-grade carcinoma Pathogenesis, Clinicopathologic and Molecular Biologic Features, and Diagnostic Problems // *Adv. Anat. Pathol.* — 2009. — Vol. 16(5). — P. 267–282.
102. Walsh C., Holschneider C., Hoang Y. et al. Coexisting Ovarian Malignancy in Young Women With Endometrial Cancer // *Obstetrics and Gynecology.* — 2004. — Vol. 106 (4). — P. 693–699.
103. Wang P.H., Chang C. Androgens and ovarian cancers // *Eur. J. Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 25. — P. 157–163.
104. Weiderpass E., Adami H.O., Baron J.A. et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement therapy with and without progestin // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 1991. — Vol. 91. — P. 1131–1317.
105. Wren B. Hormonal therapy and genital tract cancer // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 8. — P. 38–41.
106. Wright J., Buck A., Shah M. et al. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with endometrial cancer // *Journal of Clinical Oncology.* — 2009. — Vol. 27. — P. 1214–1219.
107. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial // *JAMA.* — 2002. — Vol. 288. — P. 321–333.
108. Zalel Y., Piura B., Elchalal U. et al. Diagnosis and management of malignant germ cell ovarian tumors in young females // *Int. J. Gynecol. Obstet.* — 1996. — Vol. 55. — P. 1–10.

Поступила в редакцию 24.04.2017 г.

*V.B. Nosov<sup>1</sup>, O.V. Novikova<sup>1,2</sup>, E.A. Ulrikh<sup>3</sup>,  
A.V. Charkhifalakyana<sup>1</sup>*

### **Menopausal hormone therapy in oncogynecologic patients**

<sup>1</sup> European Medical Center, Moscow

<sup>2</sup> P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology,  
branch of National Medical  
Research Center of Radiology, Moscow

<sup>3</sup> I.I. Mechnikov North-West State Medical University, St.  
Petersburg

There is presented the review of domestic and foreign references on the conserved oncological safety of the use of menopausal hormone therapy after treatment for endometrial cancer, cervical cancer, borderline and malignant ovarian tumors, various variants of sarcomas of the uterus, vulva and vaginal cancer. To the opinion of the authors the refusal to prescribe menopausal hormone therapy to patients with oncogynecologic diseases in the anamnesis is usually not justified, the category of patients, to whom hormone replacement therapy is contraindicated, is well described and mentioned in the text. In other cases sex hormones can be used to treat menopausal symptoms and improve the quality of life of patients.

**Key words:** menopausal hormone therapy, oncogynecologic patients